

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-209663

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)8月31日

A 61 M 1/14

3 4 3

7720-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑮ 発明の名称 体液処理装置の滅菌方法および滅菌された体液処理装置

⑯ 特 願 昭62-40148

⑰ 出 願 昭62(1987)2月25日

⑱ 発 明 者 黒 田 徹 大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内
⑱ 発 明 者 荻 下 肇 大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内
⑲ 出 願 人 旭メデイカル株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
⑳ 代 理 人 弁理士 佐々木 俊哲

明 細 書

1. 発明の名称

体液処理装置の滅菌方法および滅菌された体液
処理装置

2. 特許請求の範囲

(1) 体液処理装置を抗酸化剤の共存下で滅菌す
ることを特徴とした体液処理装置の滅菌方法。

(2) 抗酸化剤の共存下で滅菌された体液処理装
置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、血液、血漿、リンパ液等の体液を処
理し、その組成比を変化させたり、構造物の機能
を変化させたりする為に用いられる体液処理装置
及びその滅菌方法に関する。

近年、医学、工学等の科学技術の進歩により、
各種疾患により変化してしまった体液成分を正常
な状態に戻すための体液処理装置、生体の免疫能

を変化させる為の体液処理装置等、種々の体液処
理装置が開発され、様々な疾患で治療効果を上げ
つつある。例えば、腎不全患者の血液成分を正常
に戻す為の人工腎臓、血液中に酸素を送り込む為
の人工肺、癌、肝硬変などが原因で貯留した腹水
中のアルブミンの様な有用成分を血液中に戻して
やる為の腹水処理装置、膠原病、自己免疫疾患等
に用いられ血液中の自己抗体、免疫複合体等の悪
性物質を含む血漿を濾過するための血球/血漿分
離器、血漿中の悪性物質を含む高分子量物質だけ
を濾過する事により除去する為の濾過フィル
ター、血漿中の悪性物質だけを選択的に吸着する
吸着器、毒物中毒患者の血液から中毒惹起物質
を吸着する為の吸着器、肝臓病患者の血液中に増
加するビリルビンを吸着する吸着器、血液型不適
合妊娠患者血液中の血液型物質を吸着する吸着
材、自己免疫疾患患者血液中の白血球、リンパ球
を除去する為の血球分離フィルター、白血病患者
血液中から白血病細胞を除去する為の血球分離
フィルター、血液中の免疫担当細胞を刺激し、特

定の機能を誘導する為の細胞刺激装置等を体液処理装置の例としてあげる事ができる。

(従来の技術)

体液処理装置で処理した体液は、通常、生体に再輸注される事が多く、また、体液処理中に体液の変性を防ぐ為にも、体液処理装置は滅菌して用いられるのが普通である。

滅菌法には、加熱法(火炎法、乾熱法、高压蒸気法、流通蒸気法、煮沸法、間けつ法)、濾過法、照射法(放射線法、紫外線法、高周波法)、ガス法、薬液法等がある(日本薬局方、第11改正、一般試験法(7)滅菌法及び無菌操作法)が、体液処理装置の滅菌には通常高压蒸気滅菌法、放射線(ガンマ線)滅菌法、ガス(エチレンオキシド)法等が用いられる事が多い。

しかしながら、滅菌とは物質中の全ての微生物を殺滅または除去する事を意味しているので、滅菌する事により、体液処理装置自体が多大な損傷を受ける事は容易に考えられる事である。事実、

(問題点を解決する為の手段)

本発明者らは上記目的に沿って鋭意研究を重ねた結果、体液処理装置を抗酸化剤の共存下で滅菌する事によって、体液処理装置の損傷を防ぐ事が可能である事を見出し、更には、この滅菌法で滅菌した体液処理装置が生体にとって安全かつ有用である事を確認し、本発明をなすに到った。

すなわち本発明は、体液処理装置を抗酸化剤の共存下で滅菌することを特徴とした体液処理装置の滅菌方法であり、抗酸化剤の共存下で滅菌された体液処理装置である。

ここでいう体液処理装置とは、血液、血漿、リンパ液、骨髓液等の体液を材料として、この体液の電解質、ホルモン、蛋白質等の組成を変化させたり、赤血球、白血球、血小板あるいは白血球中の単球、顆粒球、リンパ球さらにはリンパ球サブセットの組成を変化させたり、その組成は変化させないまでも一部のリンパ球を刺激してヘルパー機能、サブレッサー機能、キラー機能等を誘導したりする為の処理装置であり、体液に対して何ら

特に、高压蒸気滅菌法、放射線滅菌法によって体液処理装置が受ける損傷は大きく、体液処理装置構成素材の分解、着色等が起こり、体液を処理する際に体液処理装置から体液側に低分子物質が溶出してしまおうという問題が起こって来る。

特に、高压蒸気や放射線に対して不安定な蛋白質、ペプチド、アミノ酸等を構成素材としている体液処理装置(例えば担体に蛋白質、ペプチド、アミノ酸等を固定した吸着材、細胞刺激材等)、高压蒸気や放射線により変性し易いポリマーを用いた体液処理装置等では問題であった。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、上記問題点に鑑み、体液処理装置を滅菌するに当り、滅菌効果は維持したまま滅菌による体液処理装置の損傷を大幅に低減する滅菌方法を提供する事にあり、また、この滅菌方法により滅菌された生体にとって安全かつ有用な体液処理装置を提供する事にある。

かの変化を起こさせる装置である。体液に対して何らかの変化を起こさせるための機構としては、物理的な機構、化学的機構等種々あるが、例えば透析、濾過、吸着、粘着、抗原抗体反応、比重差利用、塩析、物理的刺激等種々なものが利用できる。体液処理装置の例をここでもう一度例示すると、腎不全患者の血液成分を正常に戻す為の人工腎臓、血液中に酸素を供給する為の人工肺、腹水中のアルブミンを濃縮して再静注する為の腹水処理装置、血液中の血球成分と血漿成分とを分離する為の血漿濾過フィルター、血球を成分毎に分離する為の遠心分離装置や血球分離フィルター、体液中の特定成分を選択吸着する為の吸着器、血漿中の成分を分子量によって分離する為の分画フィルター、特定の血球を選択的に除去する為のフィルター、血液中の免疫担当細胞を刺激して特定の機能を誘導する為の刺激装置などがあり、ここに例示されていない物でも体液に対して何らかの変化を起こさせる処理装置は全て含まれる。

本発明で言う滅菌とは物質中のすべての微生物

を殺滅または除去することをいう。

また本発明で言う抗酸化剤とは、他の分子などに電子を与え易い性質を持つ原子、分子あるいはイオンの事を言うが、体液処理装置が酸素により変化を受けるのを抑制する性質を持つものである。抗酸化剤を以下例示する。抗酸化剤を機能的に分類すると(1)連鎖開始阻害剤(紫外線吸収剤、光安定剤、金属不活性化剤、オゾン劣化防止剤等)(2)ラジカル連鎖禁止剤(フェノール系、アミン系化合物等)(3)過酸化物分解剤(硫黄系、リン系化合物等)に分類され、また、骨格的に分類すると(1)サリチル酸系(2)ベンゾフェノン系(3)ベンゾトリアゾール系(4)フェノール系(5)リン系(6)硫黄系(7)有機金属系等に分類される。機能的分類に従って具体的に抗酸化剤を例示すると、紫外線吸収剤および光安定剤では、フェニルサリチレート、モノグリコールサリチレート、P-第三ブチルフェニルサリチレート、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-

ン、N、N'-ジ-第三ブチル-p-フェニレンジアミン、フェノチアジン、N、N'-ジフェニル-p-フェニレンジアミン等があげられる。フェノール系抗酸化剤としては2,6-ジ-第三ブチル-p-クレゾール、2,6-ジ-第三ブチル-フェノール、2,4-ジ-メチル-6-第三ブチル-フェノール、ブチルヒドロキシアニソール、2,2'-メチレンビス(4-メチル-6-第三ブチルフェノール)、4,4'-ブチリデンビス(3-メチル-6-第三ブチルフェノール)、4,4'-チオビス(3-メチル-6-第三ブチルフェノール)、テトラキス[メチレン-3(3,5-ジ-第三ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]メタン、1,1,3-トリス(2-メチル-4-ヒドロキシ-5-第三ブチルフェニル)ブタン等があげられる。更に、硫黄系抗酸化剤としてはジラウリルチオジプロピオネート、ジステアリルチオジプロピオネート、ラウリルステアリルチオジプロピオネート、ジミリスチルチオジプロピオネート、ジステアリ

オクトキシベンゾフェノン、2(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-第三ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2(2'-ヒドロキシ-3'-第三ブチル-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、レゾルシノールモノベンゾエート、2'-エチルヘキシル-2-シアノ-3-フェニルシンナメート、ビス(2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジン)セバケートなどがあげられ、金属不活性化剤としてはN-サリシロイル-N'-アルデヒドヒドラジン、N-サリシロイル-N'-アセチルヒドラジン、N、N'-ジフェニル-オキサミド、N、N'-ジ(2-ヒドロキシフェニル)オキサミド等があげられ、オゾン劣化防止剤としては、6-エトキシ-2,2,4-トリメチル-1,2-ジヒドロキノリン、N-フェニル-N'-イソプロピル-p-フェニレンジアミンなどがあげられ、アミン系抗酸化剤としては、フェニル-β-ナフチルアミン、α-ナフチルアミ

ルβ、β'-チオジブチレート、2-メルカプトベンゾイミダゾール、ジラウリルサルファイド、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸水素ナトリウム、アセトン-ソジウム-バイサルファイト、ソジウム-ホルムアルデヒド-スルホキシレート、ソジウムハイドロサルファイド等があげられる。またリン酸系抗酸化剤としてはトリフェニルフォスファイト、トリオクタデシルフォスファイト、トリデシルフォスファイト、トリラウリルトリチオフォスファイト等があげられる。その他L-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、チオマレート、チオソルビトール、グルタチオン、エチレンジアミン四酢酸、グアヤク脂、クエン酸イソプロピル、シブチルヒドロキシトルエン、d,l-α-トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチック酸、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピルなども例示できる。これらの抗酸化剤は単独で用いても良いし、2種類以上混合して用いても良い。

以上例示した中では、ピロ亜硫酸ナトリウム、アセトンソジウムバイサルファイト、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート、ソジウムヒドロサルファイト、 β -アスコルビン酸などが還元性、取り扱い性などの点から好んで用いられ、特にピロ亜硫酸ナトリウムが好ましい。

体液処理装置と抗酸化剤とを共存させる方法は、体液処理装置の周辺に抗酸化剤をただ単に共存させておく方法、例えば体液処理装置の周辺に抗酸化剤の粉末を共存させておく方法でも良いし、抗酸化剤を通気可能な袋に入れて共存させる方法でも良く、また、抗酸化剤を適当な溶媒に溶解して体液処理装置と接触させる方法、例えば、水または生理的塩溶液に抗酸化剤を溶解させて体液処理装置に充填または含浸させる方法、グリセリン、アルコール等の溶剤に抗酸化剤を溶かして体液処理装置に充填または含浸させる方法等も用いられる。要は体液処理装置の近くに抗酸化剤が存在し、酸素により体液処理装置が変化を受けるのを抑制できる状態になっていれば良い。

ミノ酸、多糖類等のリガンド（アフィニティークロマトグラフィーにおいて特異的吸着を行なわせるため支持体に固定化する化合物をリガンドと呼ぶ）を固定したものをを用いることが多い。これらの吸着材の中、アミノ酸を担体に固定した吸着材を例にとって述べる。上記吸着材は、通常、入口と出口を持つ容器に水または生理的溶液と共に充填され、吸着装置とした後高圧蒸気滅菌にかけられる。この時、 121°C 、 $1\text{Kg}/\text{cm}^2$ 、20分という高温条件にさらされるので、担体と共有結合しているにもかかわらず一部のアミノ酸は結合が切れて溶液中に脱離して来る。脱離して来るアミノ酸は、この時点ではもはやアミノ酸ではなくアミノ酸の分解物である。この様な問題を解決する為に成された本発明によれば、例えば上記吸着材を容器に充填する際に用いられる充填液中に抗酸化剤を含有せしめておくために、 121°C という高温条件下でもアミノ酸と担体との結合が切れ難くなり、アミノ酸の分解物が溶液中に脱離する事が大幅に少なくなる。これは、抗酸化剤を入れ

溶液状態にして抗酸化剤を用いる場合、抗酸化剤の濃度は、体液処理装置の材質、抗酸化剤の種類および滅菌の条件によって最適な濃度が決定されるべきであるが、大体好ましくは0.001%から1%、より好ましいのは0.005%から0.5%の濃度である。

本発明で用いられる滅菌方法は、加熱法、照射法、ガス法、薬液法等であるが、特に加熱法のうち高圧蒸気法、照射法のうちガンマ線法が好んで用いられる。

以下、本発明を実施する態様について、吸着材を高圧蒸気滅菌するケース、および、中空糸型人工腎臓をガンマ線滅菌するケースを例にとって、詳細に説明する。

吸着材、特に、自己免疫疾患、膠原病、血液不適妊娠等に用いられる吸着材は、吸着の対象が血液に含まれる蛋白質抗体、免疫複合体（抗原-抗体複合物）等の蛋白質である場合が多く、吸着材の構造としては多孔質担体に蛋白質（抗体または被吸着物質と相互作用を成す蛋白質）、ア

ミノ酸の酸化加水分解が抑制された事によると考えられる。特に、アミノ酸がトリプトファンの様にもともと熱的に弱い場合には、担体に固定された後のトリプトファンは更に熱的に不安定になって来るので、抗酸化剤を共存させて高圧蒸気滅菌する事が好ましい。

次に、吸着材の構成を担体にリガンドを固定したものを例にとって、更に詳しく述べる。

担体は水に対し不溶性のものである事が必要で、また疎水性担体、親水性担体いずれも使用できる。但し疎水性担体を用いる場合には、時に担体へのアルブミン吸着が生じる為、親水性担体の方が好ましい結果を与える。

担体の形状としては、球状、粒状、糸状、中空糸状、平膜状等のいずれも有効に用いられるが、体外循環時の体液の流通面より、球状または粒状が好ましく用いられる。球状または粒状の平均粒径は $10\sim2500\mu\text{m}$ のものが使い易いが、 $25\sim300\mu\text{m}$ の範囲が好ましく用いられる。

使いうる粒子状担体としては、アガロース系、

デキストラン系、セルロース系、ポリアクリルアミド系、ガラス系、活性炭系の担体であるが、ゲル構造を有する親水性担体が良い結果を与える。また、通常固定化酵素、アフィニティクロマトグラフィに用いられる公知の担体は、特別な限定なく使用することができる。

粒子状担体としては、多孔性粒子、特に多孔性重合体を用いることもできる。本発明で用いられる多孔性重合体粒子は、その表面にリガンドを固定化しうるものであり、担体の排除限界分子量は、被吸着物質の大きさによって選択できる。重合体組成は、ポリアミド系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ビニル化合物の重合体等、多孔性構造をとりうる公知の重合体を用いることができるが、特に親水性モノマーにより親水化したビニル化合物系多孔性重合体粒子が好ましい結果を与える。

リガンドを担体に結合する方法は、共有結合、イオン結合、物理吸着、包埋あるいは重合体表面への沈殿不溶化等あらゆる公知の方法を用いるこ

ノ、ジ、トリヌクレオチドのホモポリマー、またはコポリマー、天然に存在するDNA、RNA等の核酸、疎水性化合物等を用いることができる。また血中に存在するDNA、RNA、ENAの吸着除去用に、抗一本鎖DNA抗体、抗二本鎖DNA抗体、抗RNA抗体、抗ENA抗体等の抗核酸抗体、メチル化アルブミンアクチノマイシンD等の塩基性化合物を用いることができる。さらに血中の免疫複合体の吸着除去用には、C1q等の補体成分、プロテインA等の特異タンパク質、抗ヘビーチェーン不変部第2相抗体等の免疫複合体に対する抗体を用いることができる。

慢性関節リウマチ、悪性関節リウマチ治療用としては、尿素、塩酸グアニジン、メルカプトエタノール、界面活性剤、有機溶剤等の化学的変性（凝集）方法、熱、超音波、ガスバブリング等の物理的変性（凝集）方法により変性された変性γ-グロブリン、凝集イムノグロブリン、イムノグロブリンのFc部、イムノグロブリンのヘビーチェーン不変部第2相およびそれらの前記変性方

とができるが、結合物の溶出性よりみて、共有結合により固定、不溶化して用いることが好ましい。そのため通常固定化酵素、アフィニティクロマトグラフィで用いられる公知の担体の活性化方法およびリガンドの結合方法を用いることができる。

活性化方法を例示すると、ハロゲン化シアン法、エピクロルヒドリン法、ビスエポキシド法、ハロゲン化トリアジン法、プロモアセチルプロミド法、エチルクロロホルマート法、1, 1'-カルボニルジイミダゾール法等をあげることができる。本発明の活性化方法は、リガンドのアミノ基、水酸基、カルボキシル基、チオール基等の活性水素を有する求核反応基と置換および/または付加反応できればよく、上記の例示に限定されるものではない。

以下、担体に保持させるリガンドを例示する。

全身性エリテマトーデス治療用としては、抗核抗体、抗DNA抗体の吸着除去用に、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン等のモ

法による変性体等のリウマチ因子に対する抗原様物質、および抗リウマチ因子抗体、疎水性化合物等を用いることができる。またリウマチの免疫複合体除去用には、C1q等の補体成分、プロテインA等の特異タンパク質、抗ヘビーチェーン不変部第2相抗体等の免疫複合体に対する抗体を用いることができる。

橋本病治療用には、サイログロブリン、甲状腺のミクロソーム分画成分を用いることができる。

重症筋無力症治療用には、トリプトファン、神経筋のアセチルコリンレセプター分画成分を用いることができる。

糸球体腎炎治療用には、糸球体基底膜成分、突発性血小板減少性紫斑病治療用には、血小板膜成分、血小板顆粒分画成分、クッシング症候群治療用には、トランスコーチゾン、抗コーチゾン抗体を用いることができる。

肝炎の予防、治療用には、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス等のウイルス表面抗原に対する抗体を用いることができる。

高血圧治療用には、抗アンジオテンシンⅡ抗体、高脂血症治療用にはポリアニオン、抗リポ蛋白質抗体を用いることができる。

リンパ球異常に基づく免疫疾患治療用には、抗Bセル抗体、抗サブレッサーT抗体、抗ヘルパーT抗体等の抗リンパ球抗体を用いることができる。

乳ガン等のガン治療用には、プロテインA、抗イムノグロブリン抗体を用いることができる。

用いることができるリガンドは、以上の例示に規定されるものではなく、コングニチニン、コンカナバリンA、フィトヘマアグルチニン等のレクチン、核酸、アミノ酸、脂質、プロタミン、ヘパリン、抗原、抗体、酵素、基質、補酵素等の被吸着物質と結合可能な公知の物質を用いることができる。

また担体に2種以上のリガンドを保持させて用いることもできる。さらにはリガンドを保持した担体を2種以上併用して用いることもできる。

次に、中空糸型の人工腎臓をガンマ線滅菌する

中空糸の材質は、セルロースアセテート、セルロース、ポリアクリロニトリル、メチルメタクリレート、ポリスルホン、脱酢酸セルロース、エチレンビニルアルコール等各種あるが、程度の差こそあれ、ガンマ線滅菌による劣化、低分子量物質の生成があり、これを抑制するために抗酸化剤を用いる事は非常に有用である。

また、抗酸化剤を用いる事により、容器表面の劣化、中空糸を結束接着する為の接着材等の劣化も防ぐ事ができ非常に有効である。

(発明の効果)

以上述べた様に、体液処理装置を抗酸化剤での共存下で滅菌する事により、従来起こっていた体液処理装置の構成材料の劣化、劣化に伴う低分子物質の生成等を大幅に少なくする事が可能になり、本発明により滅菌された体液処理装置は生体にとって安全かつ有用な体液処理装置になった。

以下実施例により、本発明をより詳細に説明する。

場合について述べる。

ガンマ線滅菌の場合、通常1~5Mradのガンマ線を中空糸型人工腎臓に照射するのが一般的であるが、この時、主に中空糸が劣化し、低分子物質を生成することがある。このような低分子物質は、この中空糸型人工腎臓で体液を処理した場合に体液側に溶離してしまう可能性が否定できず問題となって来る。この問題を解決する為に成された本発明によれば、例えば、上記中空糸型人工腎臓の容器内に抗酸化剤を溶解せしめた液体を充填しておくので、ガンマ線を照射しても中空糸の劣化が防げ、低分子物質の生成が大幅に抑制される。これは、抗酸化剤を用いた事により、中空糸素材の酸化劣化が防止され、低分子物質の生成が抑制された事によると考えられる。

抗酸化剤と中空糸型人工腎臓との共存のさせ方は、上記方法に限らず抗酸化剤をグリセリンの様な溶液に溶解せしめて中空繊維に含浸させる方法、抗酸化剤の粉末を中空糸周辺に分散させておく方法なども用いる事ができる。

(実施例)

[実施例1及び比較例1]

トリブトファンを担体に固定した吸着材を製造し、これを抗酸化剤の存在下(実施例1)および抗酸化剤の存在しない状態(比較例1)で高圧蒸気滅菌し、溶液中に遊出する物質の量を比較した。

酢酸ビニル100g、トリアリルイソシアヌレート64.3g、酢酸エチル100g、ヘプタン100g、ポリ酢酸ビニル(重合度500)7.5gおよび2,2'-アゾビスイソブチロニトリル3.8gよりなる均一混合液と、ポリビニルアルコール1重量%、リン酸二水素ナトリウム二水和物0.05重量%およびリン酸水素二ナトリウム十二水和物1.5重量%を溶解した水400mlとをフラスコに入れ、十分攪拌したのち65℃で18時間、さらに75℃で5時間加熱攪拌して懸濁重合を行ない、粒状共重合体を得た。濾過水洗、ついでアセトン抽出後、カセイソーダ46.5gおよびメタノール2mlよりなる溶液中

で40℃で18時間、共重合体のエステル交換反応を行なった。

得られたゲルの平均粒径は100 μ m、単位重量あたりのビニルアルコール単位(VOH)は9.0meq/g、比表面積は80m²/g、デキストランによる排除限界分子量は 8×10^5 であった。

次に、得られたゲル10g(乾燥重量)をジメチルスルホキシド120mL中に懸濁し、これにエピクロロヒドリン78.3mL、30%水酸化ナトリウム10mLを加え、30℃で5時間攪拌しながら活性化反応を行なった。反応後ジメチルスルホキシドで洗浄し、水洗し、吸引脱水した。次にこの活性化ゲルをトリブトファン1.63gを含む0.1M炭酸ナトリウムバッファー(pH9.8)160mL中に懸濁した。50℃で14時間、攪拌しながら固定化反応を行ない、その後80.8mg/mLのトリス(ヒドロキシエチル)アミノメタン溶液33mLを加え、さらに50℃で5時間、攪拌しながらブロッキング反応(残

血小板の濃度に有意な差は認められなかった。

上述した吸着材を耐熱ビン2個に各々1.5mL(恒相脱水容量)ずつ取り以下の処理を行なった。

(実施例1)

吸着材1.5mLが入った耐熱ビンに抗酸化剤として0.05g/dLのピロ亜硫酸ナトリウム水溶液150mLを加えた後、121℃、1Kg/cm²の条件で高圧蒸気滅菌を行ない、冷却後上清を採取して試験液とした。

(比較例1)

吸着材1.5mLが入った耐熱ビンに蒸留水150mLを加えた後、実施例1と同様に高圧蒸気滅菌を行ない、実施例1と同様に試験液を採取した。

上記した2つの試験液について溶液中に溶離した物質の量を知る為、紫外線の吸光度を測定した。測定セルは10mmのものを用い、測定波長

は220nmから350nmの間で吸収が最も強くでる点の吸光度を求めた。比較液は、実施例1では0.05g/dLのピロ亜硫酸ナトリウム溶液を実施例1と同様の条件で高圧蒸気滅菌したもの、比較例1では蒸留水を用いた。その結果実施例1では吸光度が0.048、比較例1では0.140であり、ピロ亜硫酸ナトリウムを抗酸化剤として存在させた実施例1の方が、抗酸化剤を存在させなかった比較例1に比べて、はるかに溶出している物質が少ない事がわかる。

また、実施例1では吸着材の着色はなかったが比較例1では薄く茶色に着色した。

更に実施例1および比較例1と同じ条件で滅菌した吸着材を用いて吸着性能を測定したが、両者共滅菌前後での吸着性能は変化しなかった。

(実施例2~7)

実施例1と同じ吸着材を用い、抗酸化剤としてピロ亜硫酸ナトリウムの0.0001g/dL(実施例2)、0.001g/dL(実施例

3)、0.01g/dℓ(実施例4)、0.1g/dℓ(実施例5)、1g/dℓ(実施例6)、10g/dℓ(実施例7)の水溶液を用いた以外は全て実施例1と同様に実験した。但し、吸光度を測定する時の比較液には、それぞれの濃度のものを用いた。結果を表-1に示す。抗酸化剤濃度が0のデータは、比較例1のデータを用いた。

表-1

実施例	ピロ亜硫酸ナトリウム濃度(g/dℓ)	吸光度	着色
比1	0	0.140	わずかに茶色
2	0.0001	0.115	ナシ
3	0.001	0.109	ナシ
4	0.01	0.080	ナシ
5	0.1	0.048	ナシ
6	1	0.102	ナシ
7	10	0.118	ナシ

全てのデータにおいて、抗酸化剤としてピロ亜硫酸ナトリウムを用いたものが抗酸化剤を用い

なかったものに比べて、溶出している物質の量が少ない事がわかる。

(実施例8~11)

実施例1と同じ吸着材を用い、抗酸化剤として亜硫酸ナトリウム(実施例8)、アセトンソジウムバイサルファイト(実施例9)、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート(実施例10)、ソジウムハイドロサルファイド(実施例11)を、それぞれ0.1g/dℓの濃度で用いた以外は全て実施例1と同様に実験した。但し、吸光度を測定するときの比較液にはそれぞれの抗酸化剤の溶液を用いた。結果を表-2に示す。抗酸化剤ナシのデータは比較例1のデータを用いた。

(以下余白)

表-2

実施例	抗酸化剤	吸光度	着色
比1	ナシ	0.140	わずかに茶色
8	亜硫酸ナトリウム	0.083	ナシ
9	アセトンソジウムバイサルファイト	0.052	ナシ
10	ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート	0.078	ナシ
11	ソジウムハイドロサルファイド	0.088	ナシ

全ての抗酸化剤について溶出物質の量が少なくなっている事がわかる。

(実施例12)

キュブラアンモニウムレーヨン中空糸(内径200μm、膜厚11μm)7300本の両末端をポリウレタン樹脂でポッチングし、円筒状の外筒に内蔵して人工腎臓を組立てた後、血液側と透析液側を各々1500mℓのピロ亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄充填した。

水溶液中のピロ亜硫酸ナトリウム水溶液の濃度は、0.01g/dℓ、0.1g/dℓ、0.5g/dℓの3水準とした。この後、人工腎臓をポ

リエチレン製の袋に封入し、ダンボールケースに入れて包装し、この状態でガンマー線2.5Mradを照射して滅菌処理した。滅菌処理後の充填液を試験液として測定を行なった。

(比較例2)

キュブラアンモニウムレーヨン中空糸型人工腎臓を組立てた後、純水を用いて実施例12と同様に操作し2.5Mradのガンマー線滅菌処理を行ない、充填液を試験液として測定を行なった。

上記の試験液について紫外部の吸光度および可視部の吸光度を測定した。紫外部の吸光度の測定方法は、実施例1と同様とし、吸光度を測定する時の比較液にはそれぞれの濃度の充填水を使用した。

また、可視部の吸光度の測定は溶液の黄変度を測定する目的で波長420nmで行なった。測定結果を表-3に示す。

表-3

ピロ亜硫酸ナトリウム 濃度 (g/dl)	紫外部吸光度	可視部 (420nm) 吸光度
0.01	0.86	0.0132
0.1	0.75	0.0004
0.5	0.05	0.0004
0 (比較例2)	1.17	0.0214

全てのデータにおいて、ピロ亜硫酸ナトリウムを用いたものが比較例2(抗酸化剤を用いなかった場合)と比べて、溶出している物質の量が少なく、また溶液の黄変度合も少ないことがわかる。

(実施例13)

実施例12と同じ人工腎臓を用い、抗酸化剤として、亜硫酸水素ナトリウム(0.01g/dl)、アセトンソジウムバイサルファイト(0.1g/dl)、ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート(0.1g/dl)の各水溶液を使用した以外は全て実施例12と同様の実験を行なった。結果を表-4に示す。抗酸化剤ナシのデータは比較例2のデータを用いた。ガンマー線

(比較例3)

セルロース中空糸(実施例14と同様)をガラスビーカー中の蒸留水へ浸漬し、この状態で2.5Mradのガンマー線を照射して中空糸の引張強度及び伸度の測定を行なった。測定結果を表-5に示す。

表-5

処理条件	引張強度(g)	伸度(%)
本発明例(ピロ亜硫酸水溶液中)(0.01%)	51	94
比較例3(蒸留水中)	36	68

抗酸化剤としてピロ亜硫酸ナトリウムを用いたものは、抗酸化剤を用いなかったもの(比較例3)と比べて、引張強度、伸度とも優れていた。

(実施例15)

キュブラアンモニウムレーヨン中空糸を0.5wt%のピロ亜硫酸ナトリウム水溶液に浸漬した

表-4

抗酸化剤	紫外部吸光度	可視部 (420nm) 吸光度
ナシ	1.17	0.0214
亜硫酸水素ナトリウム	1.00	0.0110
アセトンソジウムバイサルファイト	0.45	0.0004
ソジウムホルムアルデヒドスルホキシレート	0.15	0.0110

全ての抗酸化剤について溶出物質の量が少なくなり、溶液の黄変度合も改善されていることがわかる。

(実施例14)

人工腎臓用セルロース中空糸(内径200μm、壁厚11μm)をガラスビーカー中のピロ亜硫酸ナトリウム水溶液(0.1g/dl)へ浸漬し、ポリエチレン製フィルムで包装し、この状態でガンマー線2.5Mradを照射した。この後、中空糸を溶液中から取り出し、中空糸の引張強度及び伸度の測定を行なった。

後乾燥し、ピロ亜硫酸ナトリウムを0.25wt%含有するキュブラアンモニウムレーヨン中空糸を作製した。この中空糸を用いて人工腎臓を組立て、ドライ状態で1.5、2.5および3.5Mradのガンマー線で照射滅菌処理を行なった。この後、人工腎臓の血液側及び透析液側に蒸留水を充填し、40℃で24時間放置後、充填液を取り出して試験液とした。

(比較例4)

抗酸化剤を含有しないキュブラアンモニウムレーヨン中空糸を使用し人工腎臓を組立て、実施例15と同様の方法で試験液を採取した。試験結果を表-6に示す。

(以下余白)

表-6

照射線量 (Mrad)	抗酸化剤 有 (実施例15)		抗酸化剤 無し (比較例4)	
	紫外部 吸光度	可視部(420 nm)吸光度	紫外部 吸光度	可視部(420 nm)吸光度
1.5	0.25	0.0028	0.57	0.0119
2.5	0.29	0.0039	0.60	0.0132
3.5	0.33	0.0048	0.66	0.0146

抗酸化剤としてピロ亜硫酸ナトリウムを用いたものは、抗酸化剤を用いなかったものと比較し(比較例4)溶出している物質の量が少なく、また溶液の黄変度も少ないことがわかる。

ドライ状態でのガンマ線照射においてもウェット状態での照射と同様抗酸化剤の効果が認められる。

代理人 弁理士 佐々木 俊哲